UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 85

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TYROTHRICINE EN DERMATOLOGIE

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948*

PAR

**Pierre LAMON**

MEMBRES DU JURY

MM. NANTA, *Président*

VIRENQUE, GADRAT, BAZEX — *Assesseurs*

LASSERRE, *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE A. GOMÈS

96, Boulevard Jean-Brunhes

1948

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

# TYROTHRICINE EN DERMATOLOGIE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 85

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TYROTHRICINE EN DERMATOLOGIE

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948*

PAR

**Pierre LAMON**

MEMBRES DU JURY
- MM. NANTA, *Président*
- VIRENQUE, GADRAT, BAZEX — *Assesseurs*
- LASSERRE, *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE A. GOMÈS
96, Boulevard Jean-Brunhes

1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

# FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | MM. |
|---|---|
| Doyen | CALVET |
| Assesseur | LEFEBVRE |
| Doyens honoraires | BARDIER, GORSE |

Professeurs honoraires :

MM. RISPAL, MÉRIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

### Professeurs.

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique de neurologie et psychiatrie | RISER | Pharmacie | CAUJOLLE |
| Clinique médicale | TAPIE, ROQUES | Pathologie interne | MOREL |
| Clinique obstétricale | GARIPUY | Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale | ANDRIEU |
| Physiologie | SOULA | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE |
| Clinique chirurgicale et du cancer | DUCUING | Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.) |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD | Matière médicale | VINCENT |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA | Hydrologie thérapeut. et climatologie | MÉRIEL (P.) |
| Chimie et toxicologie | BRUSTIER | Anatomie pathologique | FABRE (J.) |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL | Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale | CALVET |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | LEFEBVRE | Clinique ophtalmologique | CALMETTES |
| Anatomie | VALLOIS, CLERMONT | Chimie biologique | VALDIGUIÉ (P.) |
| Histoire naturelle | DELAS | Médecine légale et Médecine du travail | PLANQUES |
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL (R.) | Histologie et embryologie | BROUSSY |

### Professeurs sans chaire.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Physiologie | MM. BAISSET | Obstétrique | M. GUILHEM |
| Anatomie | COULOUMA | | |

### Agrégés en exercice.

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie | LAZORTHES | Chirurgie | GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.) |
| Histologie | BIMES, ch. des f. | Physique Médicale | MARQUÈS |
| Médecine | GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) | Pharmacie | COUTURIER |
| | | Chimie générale pharmaceutique | BLANC |
| Ophtalmologie | DEODATI | Histoire Naturelle Pharmaceutique | Mme DULUC-MATHOU |

### Cours complémentaires.

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | GARIPUY | Microbiologie | BOUISSET |
| Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes | GUILHEM | Parasitologie | LASSERRE |
| Chimie pathologique | VALDIGUIÉ (P.) | Botanique et cryptogamie | Mme DULUC-MATHOU |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ (P.) | Chimie analytique | BLANC |
| Chimie minérale | BLANC | Hydrologie et géologie | ASTRE |
| Stomatologie | CADENAT | Médecine Sociale et du Travail | BOUNHOURE |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT | Anatomie médico-chirurgicale | THOMAS |
| Dermatologie et syphiligraphie | BAZEX | Pharmacodynamie | BOUNHOURE |
| Législation pharmaceutique | BOUISSET | Bactériologie et Hygiène | LAPORTE |
| Clinique de la tuberculose | MOREL (L.), DAMBRIN (P.) | Urologie | LHEZ |
| | | Ophtalmologie | DEODATI |
| | | Neuro-chirurgie | LAZORTHES |
| | | Oto-Rhino-Laryngologie | CLAUX |

Secrétaire de la Faculté : DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A qui je dois tant.

Faible témoignage de mon amour filial.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR

A RENÉE

En gage de mon amour.

A TOUS MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR ROSSIGNOL

Agrégé de Philosophie.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur Agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

## MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
et d'Orthopédie,
Chirurgien des Hôpitaux.

## MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de cours à la Faculté.

Qui nous a conseillé dans l'élaboration de cette thèse.

Témoignage de notre reconnaissance.

## MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

Chargé de cours à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DECANTE

Qui fut pour moi un maître et un ami.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

# PRÉFACE

Depuis ces dernières années, la thérapeutique anti-infectieuse s'enrichit sans cesse de nouveaux antibiotiques. Parmi ceux-ci, les antagonistes microbiens tiennent une grande place (l'antagonisme microbien est la propriété qu'ont certains micro-organismes d'être ou de devenir nocifs pour certains de leurs congénères).

WAKSMAN et WOODRUFF divisent ces antagonistes en 4 groupes :

1° Bacille pyocyanique ou pseudomonas aeruginosa, pseudomonas fluorescens et voisins (pyocyanase) ;

2° Bactéries sporulées (tyrothricine) ;

3° Actinomyces (et actinomyceti) ;

4° Champignons (pénicilline).

C'est la tyrothricine que DUBOS prépara en 1939. La pénicilline, découverte peu de temps après allait momentanément la rejeter dans l'ombre, puis on précisa les indications respectives des deux substances, et maintenant la tyrothricine a trouvé une place honorable dans notre arsenal thérapeutique.

Dans cette thèse, nous allons étudier les résultats de l'utilisation de ce produit dans les maladies qui intéressent le dermatologiste : les infections de la peau et des muqueuses, de l'urètre, et les stomato-gingivites survenant au cours du traitement de la syphilis par le bismuth. Ceci formera la seconde partie de notre étude, la première partie étant une étude générale de la tyrothricine.

Ensuite, nous ferons un parallèle entre quelques-uns des antibiotiques les plus connus : sulfamides, pénicilline, tyrothricine et nitrofurans.

Enfin nous tirerons quelques conclusions pratiques de notre étude.

Le plan que nous allons suivre est le suivant :

I. HISTORIQUE

II. GENERALITES

1° Le bacille;
2° Culture;
3° Extraction;
4° Données expérimentales.
— Etude physique et chimique.
— Activité.
— Toxicité.
— Dosage.
— Mode d'action.

III. CONDITIONS GENERALES D'EMPLOI DE LA TYROTHRICINE

Préparation et mode d'emploi.
Utilisation en chirurgie;
» dans les pleurésies purulentes;
» en oto-rhino-laryngologie;
» en stomatologie;
» dans la diphtérie;
» en ophtalmologie;
» en urologie;
» en gynécologie.

IV. LA TYROTHRICINE EN DERMATOLOGIE

1° Mode d'application.
2° Résultats publiés.
3° Observations inédites.

V. CONCLUSIONS

# HISTORIQUE

Le principe de l'antagonisme microbien était déjà connu de PASTEUR qui, en 1877, en donnait pour exemple l'action antagoniste exercée par certaines bactéries saprophytes sur la bactérie charbonneuse.

Si c'est le hasard qui a offert au génie de FLEMMING le point de départ de sa découverte de la pénicilline, c'est par une recherche consciente que DUBOS a découvert la tyrothricine.

On savait par les expériences de SCHILLER que les germes protéolytiques sont capables de digérer d'autres microbes avec lesquels ils sont en contact dans un milieu dépourvu d'azote assimilable.

Par les expériences de GRATIA, on savait que ces germes, et eux seulement, pouvaient se développer dans un tel milieu.

DUBOS, en 1939, partant du fait que les matières organiques ajoutées au sol entrent en décomposition par l'intermédiaire de micro-organismes, eut l'idée d'ajouter à des échantilons de sol des cultures vivantes de cocci Gram positifs, dans le but de développer la flore microbienne capable d'attaquer les cellules vivantes des mêmes cocci. Il ajouta ainsi à différents intervalles des cultures de staphylocoque, de pneumocoque, de streptocoque hémolytique, et

ceci pendant deux ans. Après quoi il constata que des échantillons de cette terre, déposés dans des cultures de staphylocoques provoquaient leur lyse en présence d'une flore bactérienne variée.

Par repiquages successifs, il obtint des colonies pures d'un bacille dont l'action lytique était particulièrement accusée : c'était le *Bacillus brevis*.

En 1942, Stokes et Woodwards reprirent les recherches de Dubos et isolèrent sept souches lysant le staphylocoque.

En même temps, les russes Gause et Brazhnikova isolèrent du sol un bacille qui secrète une substance voisine de la tyrothricine, la gramicidine « S » (soviétique).

# GÉNÉRALITÉS

## LE BACILLE

Le *Bacillus brevis* est un bacille tellurique mobile, possédant des spores terminales. Il mesure 4 à 5 $\mu$ de long sur 0,5 $\mu$ de large.

Gram positif au début, il devient très rapidement Gram négatif, avec le vieillissement de la culture.

Généralement isolé, il peut se présenter rangé par 4 ou 5 en petites palissades.

Dans des cultures vieilles de deux ou trois jours, apparaissent de grosses spores en forme de ballon de rugby, à centre clair, cernées d'un trait foncé.

En 1942, STOKES et WOODWARDS isolèrent par étalement sur milieu d'agar à la cervelle 24 souches de bacilles telluriques sporulés, dont 7 se révélèrent avoir une action bactériostatique et bactériolytique sur le staphylocoque doré, le bacillus subtilis, et par contre une action nulle sur le colibacille et le bacille d'Eberth.

Les 17 autres souches étaient inefficaces sur tous les organismes témoins.

Il y avait certaines différences entre les souches actives et les souches inactives :

| SOUCHES ACTIVES | SOUCHES INACTIVES |
|---|---|
| Cultures de 24 heures sur bouillon : Gram négatives. | Gram positives. |
| Réaction alcaline avec les sucres. | Réaction acide. |
| En milieu peptoné, donnent $H^2$ S. | Pas d'$H^2$ S. |
| N'hydrolysent pas l'amidon. | Hydrolysent l'amidon. |
| Extrait alcoolique + solution à 1 % d'électrolyte donne un précipité blanc. | Pas de précipité. |

La souche russe de GAUSE et BRAZHNIKOVA présente à peu près les mêmes caractéristiques. Seulement la température optima pour son développement est 41° à 43° C. alors que celle des souches américaines est de 37° à 39° C.

## CULTURE

*Genre de culture.*

Les Américains emploient soit la culture en surface, soit (STOKES et WOODWARDS) des cultures submergées.

Les Français utilisent la culture en surface, en bouteilles de Roux avec une épaisseur de liquide de 1 à 2 cm.

*Milieu de culture.*

Il résulte de l'expérimentation que les milieux les plus favorables au développement du *Bacillus brevis* et à la production de tyrothricine sont :

Le corn steep (jus de maïs) glucosé (425 mmgr. par litre).

(Le corn steep est utilisé pour cultiver le *penicillum notatum*).

L'eau peptonée glucosée (435 mmgr.-litre).

Les résultats sont meilleurs si on ajoute des ions Na, Ca, $PO^4$, $SO^4$, etc...

*pH.*

Le pH optimum est entre 7 et 7,5. Il s'élève avec l'âge des cultures (jusqu'à 8,6 le 15e jour).

*Température.*

Optimum entre 35° et 40° C. et surtout vers 37° (souches américaines) et vers 41° (souches soviétiques).

*Durée d'incubation.*

La quantité de tyrothricine produite est maximum le 12e jour.

## EXTRACTION

Dubos acidifie une culture de *Bacillus brevis* jusqu'à un pH de 4,5. Il se produit un précipité :

A. Dont une partie est soluble dans l'eau.

B. L'autre partie est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.

Cet extrait alcoolique est repris par de l'eau contenant 1 % d'électrolyte (ClNa ou ClH). On obtient un précipité qui est la tyrothricine.

(Cette tyrothricine est d'une pureté relative. On la purifie par lavage à l'éther et reprise par l'alcool à 95°, puis en reprécipitant par la solution à 1 % de ClH. et en répétant les précipitations successives à partir des solutions alcooliques ou acétoniques. En variant le solvant et le pH on arrive à obtenir le produit pur utilisé en clinique.)

Ce produit, repris par l'acétone-éther, donne :

*a*) Une partie soluble, qui, cristallisée à partir de l'acétone, donne la gramicidine;

*b*) Une partie insoluble, qui, cristallisée à partir de alcool + ClH (quelques gouttes) donne le chlorhydrate de tyrocidine.

La tyrothricine est donc formée de deux composants : la gramicidine (15 à 20 %) et la tyrocidine.

La tyrothricine doit son nom au *Bacillus brevis* qui est un bacille sporulé du genre *tyrothrix*.

La tyrocidine rappelle aussi ce nom générique.

La gramicidine doit son nom au fait qu'elle est tirée d'organismes prenant le Gram. (Notons que quelquefois le mot « gramicidine » est employé comme synonyme de tyrothricine notamment par les auteurs russes.

## DONNEES EXPERIMENTALES

### *Etude physique et chimique.*

La tyrothricine se présente sous la forme d'une poudre blanc-grisâtre, d'autant plus blanche qu'elle est plus pure, très soluble dans l'alcool et l'acétone, insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther, le benzène, le toluène.

Les solutions alcooliques permettent de faire des

suspensions dans l'eau distillée et l'eau glucosée. Mais la présence, même en très petite quantité, d'un électrolyte dans l'eau entraîne la précipitation. C'est pourquoi on ne peut diluer les solutions alcooliques de tyrothricine dans le sérum physiologique salé. On devra donc employer l'eau distillée ou l'eau glucosée.

*Composition chimique.*

*La gramicidine :* Soluble dans l'alcool et l'acétone, très peu soluble dans l'eau et les solvants ordinaires.

Point de fusion 228°-230° C. Azote total 14,8 %.

C'est un polypeptide qui ne contient aucun groupe amine ou carboxyle libre. Elle est composée des acides aminés suivants : valine, leucine, tryptophane, glycocolle ,alamine, ethanolamine.

*La tyrocidine* (chlorhydrate) : Soluble dans l'alcool, très peu soluble dans les solvants ordinaires.

Point de fusion 240° C. Azote total 14,3 %.

C'est un sel d'un polypeptide qui possède des groupements amines basiques libres.

*La gramicidine* « S » de GAUSE est différente : elle cristallise à partir des solutions alcooliques.

Point de fusion 268°-270° C. Azote total 13 %.

Polypeptide composé des acides aminés suivants : Ornithine, proline, phenylalanine, valine, leucine.

## ACTIVITE

Pour étudier l'activité de la tyrothricine, on a utilisé des solutions alcooliques, diluées ou non dans l'eau distillée.

Les solutions alcooliques sont stables à la température ordinaire. Chauffées à 100° C. pendant une heure, elles gardent leur efficacité. Chauffées à 120° C. pendant une demi-heure, elles perdent plus de 75 % de leur activité.

Les dilutions aqueuses perdent rapidement leur pouvoir antibactérien à partir du sixième jour.

*Activité « in vitro » :*

Plusieurs auteurs américains et français ont étudié l'action bactériostatique, bactéricide et bactériolytique de la tyrothricine et de ses composants, gramicidine et tyrocidine. Les auteurs russes ont de même étudié l'action de la gramicidine « S ».

Les résultats publiés sont les suivants :

1° *Tyrothricine :*

Action bactériostatique : par ordre de sensibilité décroissante :

— Pneumocoque (0,5 à 2,5 microgrammes de tyrothricine par centimètre-cube de culture) :

— Streptocoque (5 à 10 microgrammes) ;

— Staphylocoque doré (100 à 300 microgrammes) ; certaines souches, même, sont insensibles à des concentrations supérieures ;

— Germes Gram négatifs : absolument pas influencés.

*Action bactéricide :* toujours par ordre de sensibilité décroissante :

— Pneumocoque (1 milligramme tue $10^{10}$ pneumocoques en deux heures à 37° C.) ;

— Streptocoque viridans ;

— Certains streptocoques hémolytiques ;

— Staphylocoque doré ;

— Aucun germe Gram négatif n'est tué.

*Action bactériolytique :*

Il n'y a pas parallélisme entre l'action bactéricide et l'action bactériolytique. Ainsi :

— Pneumocoque et staphylocoque sont tués, puis lysés ;

— Streptocoques sont tués, mais non lysés.

D'après DUBOS, c'est par un traumatisme rompant l'équilibre du système autolytique de la cellule qu'il faut expliquer ce phénomène. En effet, si on chauffe des pneumocoques ou des staphylocoques de façon à détruire l'enzyme autolytique, la lyse ne se produit plus.

*Action sur la glucose-déhydrogénase.*

La tyrothricine fait perdre aux cocci Gram positifs leur propriété de réduire le bleu de méthylène en présence de glucose. Cette action est parallèle à l'action lytique de la tyrothricine sur ces mêmes germes.

De plus, l'inactivation de la déhydrogénase se fait avant toute altération morphologique des cellules microbiennes. Ceci confirme la théorie de DUBOS : l'inactivation de la déhydrogénase traduit une réduction du métabolisme de la cellule, et c'est secondairement que l'autolyse microbienne s'effectue.

Ceci suggère que l'effet toxique exercé par la tyrothricine sur les cocci Gram positifs pourrait être dirigé contre le système déhydrogénase de la cellule microbienne, car la perte de viabilité apparaît liée quantitativement à l'inactivation de la déhydrogénase.

Les germes Gram négatifs ne sont pas lysés par la tyrothricine qui ne leur fait pas perdre leur pouvoir réducteur vis-à-vis du bleu de méthylène.

Cependant PRÉVOT a montré la sensibilité de

germes anaérobies Gram négatifs à la tyrothricine, notamment le bacille fusiforme de Vincent.

2° *Gramicidine et tyrocidine :* Ces deux subtances diffèrent notablement dans leurs propriétés biologiques :

— La gramicidine a un effet bactériostatique plus marqué que la tyrocidine. La gramicidine n'est pas bactéricide ni bactériolytique;

— Par contre, la tyrocidine a un effet bactéricide net et un effet bactériolytique secondaire comme la tyrothricine. La tyrocidine à forte concentration semble inhiber quelque peu les cocci Gram négatifs (Gono., méningo.), contrairement à la gramicidine dont l'effet est nul.

3° *Gramicidine « S » :* Semble nettement plus efficace sur le staphylocoque doré et moins sur le streptocoque et le pneumocoque que la tyrothricine. De plus, elle agit sur un certain nombre de bacilles Gram négatifs.

*Variation de l'activité de la tyrothricine selon certains facteurs.*

— Concentration : l'effet diminue avec la concentration.

— pH : pH optimum 5,5 à 6, mais les variations du pH n'influent pas sur la vitesse de destruction des corps microbiens.

— Température : l'action croît avec la température.

*Inhibiteurs de la tyrothricine et de ses composants.*

La présence de sang, de sérum ou d'extraits de tissus neutralise complètement l'activité de la tyrothricine et de la tyrocidine et non celle de la grami-

cidine. Ceci est probablement dû à la précipitation des produits actifs par les solutions d'électrolytes que sont le sang ou le sérum sanguin.

Certains lipides (céphalines) neutralisent l'activité de la gramicidine.

Les associations de germes Gram négatifs et Gram positifs se montrent résistantes à la tyrothricine : La présence de germes Gram négatifs inhibent son action.

*Activité « in vivo ».*

Dubos, avec une injection de 2 milligrammes de tyrothricine, protège la souris contre 1.000 à 10.000 doses mortelles de pneumocoques, ainsi que contre le streptocoque. La tyrothricine n'a aucune action sur les germes Gram négatifs.

*Per os*, la tyrothricine n'a aucune action, probablement parce qu'elle est détruite dans le tube digestif.

Rammelkamp étudie sur le lapin l'efficacité de la tyrothricine sur les pleurésies purulentes expérimentales pneumococciques : 3 à 40 milligrammes injectés en une seule fois dans la plèvre protègent ou guérissent le lapin si le temps de latence entre l'inoculation et l'injection n'est pas trop long.

Les infections pleurales à staphylocoques sont beaucoup plus résistantes.

Il en est de même pour les infections du genou :

Par le streptocoque : facilement stérilisées;

Par le staphylocoque : résistantes.

Malheureusement, la tyrothricine par voie générale n'est pas exempte de toxicité. C'est pourquoi ses indications vont se trouver réduites.

## TOXICITE

Le principal effet nocif de la tyrothricine est dû à son action hémolytique, différente d'ailleurs pour ses deux composants ,la gramicidine provoquant une hémolyse plus importante mais moins rapide que la tyrocidine. Aussi s'est-on efforcé de neutraliser cette propriété.

LEWISS et LEURQUIN traitent la tyrothricine par le formol. Elle perd ainsi 80 à 90 % de son activité hémolytique et seulement 50 % de son activité antibiotique.

LAWRENCE et THOMPSON protègent les globules rouges avec du glucose, qui les protège par ailleurs contre de nombreux agents hémolytiques. Mais ici, les concentrations nécessaires sont trop élevées pour permettre l'introduction du mélange dans le sang.

Enfin, FRANKELCONRAT, LEWISS ont préparé un dérivé succinique de la tyrothricine dont l'innocuité est complète *in vivo* bien qu'il soit légèrement hémolytique *in vitro*.

La tyrothricine est sans effet sur les autres cellules sauf à des concentrations très élevées. HENLE et LITTLE ont cependant noté qu'elle diminuait et même abolissait la mobilité des spermatozoïdes.

La toxicité de la tyrothricine varie avec son mode d'administration : très toxique par voie veineuse (elle tue les animaux de laboratoire à la dose de 1 à 2 milligrammes par kilogramme de poids), injectée sous la peau ou intramusculaire, elle provoque un abcès stérile.

Sa toxicité est plus faible par voie intrapéritonéale, et la dose mortelle est supérieure à la dose thérapeutique.

*Per os*, sa toxicité est nulle, ainsi d'ailleurs que

son pouvoir antibiotique : il semble qu'elle soit détruite dans le tractus digestif.

Elle est bien tolérée par les muqueuses à des concentrations inférieures à 0,5 milligrammes par centimètre-cube. Au-dessus, elle est irritante. La grosseur de sa molécule empêche son absorption.

Sur la peau saine, même traumatisée, elle est très bien tolérée, même à d'énormes concentrations.

Sur les plaies, les solutions ne sont pas irritantes.

## DOSAGE

La façon d'obtenir la tyrothricine n'a aucune influence sur ses propriétés. A égalité de poids, les propriétés sont toujours les mêmes, d'où inutilité d'une unité biologique.

On s'adressera donc :

à un dosage pondéral pour une solution de tyrothricine pure, ou

à des dosages : par activité antibiotique (qui sont délicats), ou

par inhibition de la glucose déhydrogénase, ou

par activité hémolytique pour une solution complexe, par exemple le milieu de culture du *Bacillus brevis*.

## MODE D'ACTION

Il est en général difficile de préciser le mode d'action des substances antibiotiques, et il en est pour la tyrothricine comme pour les autres antibiotiques.

On admet que l'activité antibactérienne de la tyrothricine est parallèle à l'activité de ce produit sur la glucose-déhydrogrénase des germes.

Ceci étant acquis, les auteurs américains se sont attachés à trouver un mécanisme physique de l'action de la tyrothricine.

Ce sont HERREL et Dorothée HEILMANN qui, les premiers, ont étudié cette question.

Il ressort de leurs travaux que la tyrothricine abaisse la tension superficielle des solutions aqueuses, mais que toutefois les propriétés antibactériennes ne sont pas proportionnelles à l'abaissement de la tension superficielle.

HERREL rapproche la gramicidine des détergents anioniques (il existe un deuxième type de détergent, c'est le détergent cationique).

A l'heure actuelle, DUBOS et HOTCHKISS considèrent que la tyrocidine agit à la manière d'un détergent cationique et se comporte comme un poison général protoplasmique. Elle détruit immédiatement et irréversiblement toute activité métabolique. Par contre, ils pensent que la gramicidine ne peut pas être considérée comme un poison protoplasmique. Son action semble être plus complexe, avec blocage de certaines réactions métaboliques, de telle sorte que l'on peut considérer la tyrothricine commerciale comme un exemple des antagonismes des antiseptiques tensio-actifs. Et la gramicidine, qui est le corps le plus actif, semble renforcée dans son action par la tyrocidine.

Pour résumer, il semble que la gramicidine soit un agent dont le pouvoir antiseptique total est renforcé par l'abaissement de la tension superficielle réalisé par la tyrocidine.

# EMPLOI DE LA TYROTHRICINE

## PRÉPARATION ET MODE D'EMPLOI

La tyrothricine est présentée sous forme de solutions alcooliques de 15 à 50 milligrammes par centimètre cube d'alcool à 95°.

Cette solution mère est utilisée en clinique, soit pure, soit diluée, avant l'utilisation, dans de l'eau distillée, de l'eau glucosée ou de l'alcool à 70°. On a ainsi :

— Solution alcoolique mère;

— Solution alcoolique diluée (avec l'alcool à 70°) 1 à 10 milligrammes par centimètre cube;

— Suspensions aqueuses titrant de 0,05 à 0,5 milligramme par centimètre cube.

De plus on a préparé :

— Préparations sèches : poudre boriquée :
500 milligrammes de tyrothricine sèche,
100 grammes d'acide borique.

— Suspensions huileuses, préparées extemporanément par simple mélange et agitation d'huile et de tyrothricine en solution alcoolique, suspensions titrant de 0,5 à 1 milligramme par centimètre-cube. Pour maintenir les émulsions, on peut ajouter un peu de laurylsulfonate ou de naphtènesulfonate de sodium.

## UTILISATION

La tyrothricine a été employée dans différentes branches de la médecine.

*Chirurgie :*

Blessures infectées, bons résultats.

Ulcères de jambe, bons résultats.

Brûlures, bons résultats.

Furoncles et anthrax, résultats mauvais ou nuls.

Ulcères phagédéniques tropicaux, résultats nuls à la période aigüe (Spirochète et bacille Gram négatif) ; résultats excellents à la période chronique (germes banaux Gram positifs).

Soins pré et post-opératoires : préparation des greffes cutanées, bons résultats.

Infections post-opératoires à Gram positifs, bons résultats.

Chirurgie de l'anus et du rectum, succès.

Suppurations osseuses, résultats variables suivant le germe, et en particulier dans les ostéomyélites suivant la souche de staphylocoque en cause.

La tyrothricine s'est révélée active sur les germes Gram positifs (sauf certaines souches de staphylocoques) non associés aux germes Gram négatifs, et à condition qu'elle soit en contact direct avec l'infection. Il semble de plus qu'elle favorise nettement le bourgeonnement et la cicatrisation.

*Pleurésies purulentes :*

Par voie intra-pleurale :

Inefficace à thorax fermé;

Efficace après drainage de la plèvre, sauf pour le staphylocoque doré.

*Oto-Rhino-Laryngologie :*

— Rhinopharynx : (Schoenbach, Enders, (Mueller).

Streptocoque pyogène, bons résultats.

Germes banaux Gram positifs, bons résultats.

— Sinusites : Indications précises, germe sensible à la tyrothricine et possibilité d'introduction du produit dans le sinus, bons résultats (Herrel, Williams).

— Infections aigües et chroniques des voies respiratoires supérieures, porteurs de germes, résultats décevants (Lindsay et Judd). Solutions au 1/100e irritantes, au 1/500e bien tolérées.

— Laryngites tuberculeuses, résultats encourageants.

— Oreille et mastoïde, à condition de répéter les applications, bons résultats sur le streptocoque hémolytique, mauvais résultats sur le staphylocoque doré.

*Stomatologie :* La tyrothricine est active sur les germes Gram positifs de la bouche, ainsi que sur certains spirochètes : t. *microdentium*, t. *macrodentium*, t. *vicente*, t. *buccalis*, t. *mucosum*, ainsi que sur une variété de vibrion et de bacille fusiforme (Johnson). Les Américains ont publié des succès dans des cas de stomato-gingivites, granulômes api-

caux, périodontoplasies simples, pulpites infectieuses post-avulsionnaires, etc...

De plus, JOHNSON a montré que la tyrothricine garde son activité en présence de la salive bien que la quantité nécessaire à l'inhibition de la croissance soit alors dix fois plus élevée.

*Diphtérie :* Stérilisation des angines diphtériques et des porteurs de germes dans 16 cas sur 17 (Docteur HUBER). Disparition en trois jours de fausses membranes diphtériques de la trachée par pulvérisations intra-trachéales de tyrothricine (enfant de huit ans qui meurt par la suite d'un syndrome de diphtérie maligne). La sérothérapie avait été effectuée tardivement (observation publiée par M. le Professeur CALVET, Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse).

*Ophtalmologie :* (HEATH de Detroit) : La tyrothricine est irritante pour la cornée à des doses supérieures à 0,5 milligrammes par centimètre-cube.

— Dacryocystite chronique, résultat nul ;

— Blépharite et kératite ponctuée, associées à de la conjoctivite chronique, résultats intéressants ;

— Conjonctivites pneumococciques, bon résultats ;

— Conjonctivites à germes Gram négatifs, non influencées.

*Urologie :* Bons résultats dans les infections urétrales et vésicales à germes Gram positifs, à condition qu'il n'y ait pas en même temps une infection

des voies urinaires supérieures, qu'on ne peut atteindre et qui réensemencent la vessie et l'urètre.

*Gynécologie :* Mêmes indications qu'en urologie, infections exclusives des voies génitales basses, germes Gram positifs. Suspensions aqueuses à 0,5 milligramme par centimètre-cube ou poudre boriquée, bons résultats dans les vaginites à trichomonas.

En résumé, la tyrothricine agit sur les germes Gram positifs, très bien sur les streptocoques, un peu moins sur les pneumocoques et peu ou pas du tout sur les staphylocoques, selon les souches. Les staphylocoques peuvent acquérir facilement la résistance à la tyrothricine et donner des souches résistantes. La présence de germes Gram négatifs associés inhibe l'action de la tyrothricine.

Le produit est peu diffusible, à cause de la grosseur de sa molécule et de son insolubilité dans l'eau. Il n'agira que s'il peut être porté directement au contact des germes. La moindre barrière tissulaire l'arrête et la rend inefficace, par exemple dans les infections des couches profondes de la cornée, et aussi dans les furoncles non ouverts.

De plus la tyrothricine étant précipitée par les électrolytes, sera inactivée par les suintements de sérum de certaines plaies, d'où utilité d'augmenter la dose ou de renouveler les applications.

# LA TYROTHRICINE EN DERMATOLOGIE

## MODE D'APPLICATION

Les recherches d'ANDERSON en 1946 ont démontré que l'efficacité de la tyrothricine incorporée dans des pommades était nulle, probablement parce que la tyrothricine ne peut pas diffuser si elle est incorporée dans la masse de pommade. Les supports employés étaient les suivants :

— Vaseline;
— Lanoline;
— Onguent à l'eau de roses;
— Gomme adragante;
— Un véhicule formé de 6 % d'ester de cholestérol dans la vaseline;
— Un véhicule contenant des esters d'acides gras, de la diéthanolamine et de la vaseline;
— Un véhicule dont voici la formule :

| | |
|---|---|
| Alcool cétylique | 15 |
| Cire blanche | 1 |
| Propylène glycol | 10 |
| Laurylsulfonate de sodium | 2 |
| Eau | 72 |

Plus récemment les chercheurs américains sont arrivés à mettre au point de nouveaux supports facilitant la diffusion et la pénétration des pommades.

Ces supports sont des bases spéciales hydrosolubles combinées à du propylène-glycol. La tyrothricine peut alors diffuser dans les tissus grâce à ce support.

Le même auteur a comparé l'activité des solutions alcooliques et des suspensions aqueuses: les solutions alcooliques sont plus actives parce que diffusant probablement mieux. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les solutions dans l'alcool à 50°.

Mac Kee, Sulzberger, Herrman et Harris, du New-York Skin and Cancer Unit, utilisent la mixture suivante :

| | | |
|---|---|---|
| Benzènesulfonate de sodium | 1 | gr. |
| Tyrothricine | 0,1 | » |
| Propylène-glycol | 10 | » |
| Eau distillée | 88,9 | » |

qu'ils appliquent soit en badigeonnage direct sur la peau, soit en pansement humide. Le propylène-glycol augmente la pénétration du produit dans la peau.

## RÉSULTATS PUBLIÉS

Les concentrations de tyrothricine utilisées varient de 0,2 milligramme par centimètre cube à 2 milligrammes par centimètre cube, soit, pour 100 centimètres cube : 20 à 200 milligrammes.

Cependant, on a utilisé parfois des doses plus faibles, jusqu'à 0,05 milligramme par centimètre cube, soit 5 milligrammes pour 100 centimètres cubes; ou plus fortes, jusqu'à 100 milligrammes par centimètre cube, soit 10 grammes pour 100 centimètres cubes.

## RÉSULTATS ÉTRANGERS

HERREL et HEILMAN rapportent :

43 % de bons résultats;
25 % de résultats médiocres;
32 % d'échecs, sur un total de 50 malades atteints d'infections dermatologiques, d'ulcères de stase, de plaies infectées.

RAMMELKAMP a traité 16 ulcères sur 12 patients et obtenu des résultats satisfaisants lorsque le staphylocoque doré, le streptocoque hémolytique ou l'entérocoque étaient présents. 12 de ces ulcères devinrent stériles aussitôt après l'usage de la tyrothricine.

Des 4 autres ulcères :

— 3 étaient dus à des organismes Gram négatifs;
— 1 à une forme résistante de staphylocoque doré.

WRIGHT rapporte les bons résultats obtenus sur 52 (sur un total de 53) malades atteints de lésions dermatologiques diverses : cellulites, lésions diabétiques, ulcères de jambe, abcès superficiels, furoncles, cancers infectés, adénites suppurées.

KVALE, BARKER, HERREL concluent que la tyrothricine est de valeur sûre dans le traitement des ulcères associés avec une maladie vasculaire périphérique.

RANKIN rapporte les excellents résultats obtenus dans 5 ulcères chroniques sur 6, disparition rapide des bactéries et stimulation des tissus favorisant la cicatrisation.

ANDERSON donne les résultats suivants :

Il a traité 20 patients atteints d'affections cutanées diverses :

4 dermites variqueuses;
6 ulcères variqueux;
4 echtymas;
3 dermites infectieuses eczématisées;
1 pyodermite;
1 ulcère traumatique;
1 ulcère de décubitus.

Dans ces 20 cas, les résultats sont :

— Bons dans 15 cas, soit 75 %;
— Moyens dans 2 cas, soit 10 %;
— Bien faibles dans 3 cas, soit 15 %.

Dans les 2 cas pour lesquels les résultats furent moyens (1 cas de dermite variqueuse et 1 cas d'ulcère variqueux), les manifestations s'améliorèrent très rapidement, mais bientôt récidivèrent.

Dans les 3 cas pour lesquels les résultats furent faibles, l'un était une ostéomyélite qui ne fut pas améliorée par la tyrothricine bien que l'infection superficielle fût améliorée, les deux autres (un ulcère variqueux, une dermatite infectieuse eczématoïde (ne réagirent pas du tout.

Serjiev étudie l'effet de la gramicidine « S » (solution alcoolique à 0,4 milligramme par centimètre cube). Il guérit en 4,1 jours 117 malades atteints d'impétigo contagieux et en 6.8 jours 23 malades atteints d'echtyma.

Dans une autre statistique, 70 % de suppurations chroniques de la peau datant de 3 mois à 3 ans ont été guéries en 16 à 31 jours.

## RÉSULTATS FRANÇAIS
(citées par Broch, Jacob, Courtade et Bocquet).

### Observations faites dans le service du Dr TZANCK

Sycosis de la barbe résistant depuis deux mois et demi à l'eau de Dalibour, à l'oxyde jaune de mercure, au violet de gentiane, à la radiothérapie, à la pommade à la pénicilline, à la fluorescéine.

Guéri en un mois par une solution alcoolique de tyrothricine à 1 milligramme par centimètre cube.

Trois malades atteints d'acné, traités à la tyrothricine, résultats très satisfaisants.

Deux cas de furoncles, très bons résultats, à condition que les furoncles soient ouverts, sinon la tyrothricine n'empêche pas l'évolution.

Pyodermite de la barbe datant de deux mois et demi, pyodermite des avant-bras survenue plus tard, effet nul de la tyrothricine. Traitement interrompu. Apparition d'une néphrite aigüe qui n'est pas attribuée à l'usage de la tyrothricine.

Dermite des deux mains avec œdème, lymphangite, adénite axillaire, eczéma infecté au niveau des doigts, disparition rapide de la lymphangite, de l'œdème et des adénopathies, résultat très faible sur l'eczéma.

Eczéma développé autour de la cicatrice d'un furoncle de l'épicondyle gauche et étendu au pubis et à l'autre coude, résultat très faible.

### Observations faites dans le service du Dr LAPLANE

Garçon de 4 mois et demi : Impétigo du cuir chevelu, intertrigo retro-auriculaire apparus à l'occasion d'une furonculose datant de trois mois, plus une gale infectée dont l'apparition est postérieure à celle de l'impétigo, guérison en quatre jours; traitement de la gale par l'Ascabiol.

Fillette de 4 ans : Impétigo survenant sur des lésions traumatiques des mains et sur la lèvre inférieure gercée, guérison rapide de la lèvre (cinq jours), guérison plus lente des mains (dix jours).

Fillette de 18 mois : Impétigo du cuir chevelu, amélioration puis persistance. Traitement à la tyrothricine abandonné.

Enfant présentant une désquamation furfuracée du tronc et du crâne (maladie de Leiner Moussus) guérie au bout de trois jours.

Eczéma : Le traitement n'empêche pas le développement d'un impétigo.

Intertrigo du cou, de l'aiselle gauche et des oreilles, guéri par la pâte à l'eau sauf au niveau des oreilles. La tyrothricine se montre inefficace.

Les échecs de la tyrothricine dans ces observations peuvent être imputés :

1° A la présence de certaines souches résistantes de staphylocoque;

2° A la mauvaise pénétration du produit à travers des couches de tissus trop épaisses.

## Observations communiquées par les laboratoires de la « Solutricine » (Lab. Roger Bellon)

Plaie atone de la main par brûlure électrique chez une fillette, désinfection, vitamines, pas de progrès après quinze jours. Application à ce moment d'une dilution de tyrothricine à 33 milligrammes pour 100 centimètres cubes. Pansement humide renouvelé deux fois par jour. Cicatrisation parfaite en 6 jours.

Acné rebelle chez un jeune homme: badigeonnage trois fois par jour avec une dilution de tyrothricine à 33 milligrammes pour 100 centimètres cubes, guérison rapide.

Plaie sérieuse du cuir chevelu (enfant), traitée par différents moyens, y compris les sulfamides, aucune amélioration. Application d'une dilution de tyrothricine à 33 milligrammes pour 100 centimètres cubes. Résultat excellent dans les 48 heures qui ont suivi, tous les germes infectieux sont éliminés, la plaie se cicatrise rapidement (Dr Boudet à Cébazat).

Résultat spectaculaire en 24 heures sur des furoncles d'un diabétique chez qui rien n'avait réussi, avec une dilution de tyrothricine à 50 milligrammes pour 100 centimètres cubes (Dr Bernardin, Toulouse).

## Observations communiquées par le Dr BAZEX

Dans les observations suivantes, la tyrothricine a été employée sous forme d'une dilution à 40 milligrammes pour 100 centimètres cubes, c'est-à-dire 1 centimètre cube d'une solution à 2 % dans l'alcool à 95°, diluée dans 50 centimètres cubes d'eau distillée.

*Impétigos.*

Enfant âgé de 5 ans, présentant un impétigo de la face guéri en deux jours par des applications de tyrothricine.

Fillette âgée de 7 ans, présentant un impétigo de la face dorsale des deux mains. Applications de tyrothricine. Les croûtes disparaissent en deux jours.

Une crême à l'oxyde de zinc guérit définitivement la dermatose.

Impétigo développé sur une gale et localisé aux points d'élection de l'acare. La gale avait été traitée par l'ascabiol. L'impétigo est guéri rapidement par la tyrothricine.

Impétigo de la barbe, chez un jeune homme de 25 ans, qui se rasait régulièrement. Application de tyrothricine. Le troisième jour apparaît une dermite suintante. L'impétigo a disparu. Il persiste un eczéma très difficile à guérir, seules les lotions colorantes en sont venues à bout en un mois et demi.

Fillette de 8 ans atteinte d'un impétigo du cuir chevelu, consécutif à une pédiculose. La guérison est obtenue par la tyrothricine sans avoir besoin de tondre.

Un homme de 55 ans présente un echtyma des membres inférieurs. Il est guéri en dix jours par la tyrothricine.

*Folliculites à staphylocoques.*

Folliculite récidivante à type sycosis : L'application de tyrothricine provoque le second jour un eczéma suintant qui met du temps à guérir.

Folliculite siégeant au niveau du pubis, on crève les éléments, on lotionne chaque follicule et on applique des compresses humides, à la tyrothricine. Guérison rapide.

Folliculite subaigüe de la nuque chez un homme de 45 ans, gros mangeur. Guérison après cinq jours de traitement à la tyrothricine.

*Eczémas microbiens*
*ou dermo-épidermites microbiennes.*

Dermo-épidermite microbienne du sillon sous labial ayant une évolution chronique depuis trois ans, traitée par toutes sortes de procédés : eau de Dalibour, oxyde jaune de mercure, solution de Milian. Très grosse amélioration par la tyrothricine en vingt jours. Au bout de ce temps, la guérison n'étant pas obtenue, on abandonne la tyrothricine. Il se produit une aggravation. La guérison est obtenue par la pénicilline.

Jeune fille de 17 ans, présentant depuis l'âge de trois ans une dermo-épidermite rétro-auriculaire gauche, traitée par toutes sortes de procédés : solution de Milian, oxyde jaune de mercure, ainsi qu'une solution de pénicilline. On applique la tyrothricine pendant cinq jours, puis on arrête pendant cinq jours, puis on reprend pendant cinq autres jours, malgré la guérison apparente. La guérison est définitive.

Perlèche bilatérale d'étiologie mal précisée chez une femme de 25 ans. On applique la tyrothricine pendant cinq jours. Un côté est guéri, l'autre seulement amélioré. Il se produit une aggravation après cessation du traitement. Une nouvelle application du côté malade provoque une poussée d'eczéma. La malade n'est pas encore guérie.

*Acnés.*

Madame I..., 40 ans : Acné polymorphe de la face et du dos, évoluant depuis 7 ans, amélioré par des régimes, mais rechutant après leur cessation.

Traitée le 11 mars 1948 par application de tyrothricine matin et soir pendant cinq jours.

Les cinq jours suivants, application consécutive de :

1° Hyposulfite de sodium. . . . . 5 gr.
Eau distillée. . . . . 100 »

2° Acide tartrique. . . . . 3 gr.
Eau distillée. . . . . 100 »

Puis reprise de la tyrothricine pendant cinq jours, et ainsi de suite. Au bout de deux mois de traitement, nette amélioration, disparition des points purulents; les points sont moins nombreux, mais existent encore.

Mademoiselle C..., 26 ans. Traitée pendant cinq ans pour syphilis, présente depuis 1944 de l'acné. Elle a été soignée par toutes sortes de procédés, parmi lesquels : dragées Elkin, Pancrépeptal, Dycholium, etc..., qui n'empêchent pas l'apparition de points purulents et d'éléments furonculeux. Après un mois de tyrothricine, on peut constater une nette amélioration, il ne reste plus de points purulents, ni d'éléments furonculeux.

*Urétrites.*

Malade de 22 ans, présentant une urétrite traînante depuis quinze jours, non améliorée par la thiazomide pendant dix jours et la pénicilline pendant deux jours (aux doses habituelles).

Examen microscopique : Nombreux polynucléaires, quelques cocci Gram positifs (staphylocoques, entérocoques).

On pratique cinq lavages de l'urètre à deux jours d'intervalle, toujours avec la dilution de tyrothricine à 40 milligrammes pour 100 centimètres cubes. On emploie à chaque fois les 51 centimètres cubes préparés extemporanément.

Le malade est guéri. Rien à signaler par la suite.

Malade de 30 ans présentant une urétrite rebelle, résistant à des lavages au permanganate et à l'oxycyanure de mercure. Il persiste une goutte purulente, jaune, épaisse, contenant de nombreux polynucléaires, quelques cellules endothétiales, quelques microbes Gram positifs.

Il guérit très bien après cinq lavages, suivant la même technique.

Urétrite traînant depuis deux mois. Examen microscopique : Quelques polynucléaires, quelques

cellules endothéliales, nombreux germes Gram positifs et négatifs (peut-être colibacilles et entérocoques).

Cinq lavages ne donnent aucun résultat, cinq autres quelques temps après ne donnent rien non plus.

Le toucher rectal ne révèle pas de prostatite, le palper sur Béniqué ne révèle pas de glande malade.

Malade de 38 ans, ayant eu de nombreuses blennorragies, dont une traitée par la pénicilline, à la suite de laquelle a persisté un écoulement contenant très peu de polynucléaires, quelques cellules endothéliales, des macrophages, et quelques microbes Gram positifs (staphylocoques probables) dans les cellules. On pratique cinq lavages, puis cinq nouveaux après un arrêt de dix jours. La guérison est constatée.

Jeune homme de 18 ans présentant 24 heures après un coït un écoulement purulent contenant de très nombreux polynucléaires et quelques germes Gram positifs.

Premier verre trouble, deuxième verre clair.

Guérison très rapide avec cinq lavages.

Urétrite à germes Gram positifs (entérocoque probable) résistant depuis trois mois à la pénicilline, aux sulfamides, aux nitratages, aux béniqués. Dix lavages, un tous les deux jours, de 50 centimètres cubes chaque fois, écoulement presque complètement disparu à la fin du traitement (vingt jours).

Nota. — Il est recommandé de faire uriner le malade avant le lavage, car la miction après le lavage est douloureuse.

*Stomatites bismutiques.*

Madame C..., 26 ans, traitée pour syphilis secondaire. Deux séries mixtes Novar-Bismuth, puis deux séries de Bivatol, la deuxième est interrompue à la quatrième piqûre à cause d'une stomatite. Un mois après, reprise du traitement par l'Acétylarsan et le bismuth. La stomatite apparaît à la quatrième piqûre, le traitement est interrompu pendant trois semaines, puis repris par une série de bismuth, deux injections par semaine. En même temps, on lotionne les dents tous les jours avec une dilution de tyrothricine, toujours à 40 milligrammes pour 100 centimètres cubes, la série a pu être terminée.

Monsieur B..., 32 ans, traité pour chancre, à la période humorale. Pénicilline-bismuth très bien tolérés. A la dixième injection de bismuth, apparaît une stomatite, qui est enrayée par une piqûre de pénicilline « retard ». L'injection suivante de bismuth, sans pénicilline, fait réapparaître la stomatite qui est guérie assez vite par des lotions à la tyrothricine. Le même traitement est poursuivi jusqu'à la vingtième injection de bismuth, sans accident.

Enfant de 10 ans présentant un vitiligo : à la dixième injection de bismuth « infantile », apparaît une énorme stomatite, qui guérit très vite en trois jours par la tyrothricine, alors qu'elle avait résisté au traitement habituel : gonacrine, pâtes à l'acétylarsan.

## COMPLICATIONS

La tolérance de la tyrothricine par la peau n'est pas parfaite. On peut observer quelquefois des réactions. Celles que nous avons observées sont de trois ordres :

— Un eczéma suintant au lieu d'application, avec parfois à distance des réactions secondes, sous forme de dermite eczématiforme sèche.

— Une dermite érosive violacée, prurigineuse, difficile à guérir.

— Une éruption bulleuse, elle aussi difficile à guérir.

Le traitement curatif èst le traitement habituel des réactions d'intolérance de la peau : suppression du produit et application de crêmes (au carbonate de magnésie ou à la calamine...). Quant au traitement prophylactique, il consiste en l'emploi du produit aussi dilué que possible (au moins 33 mmgr. pour 100 cc.) et par périodes de 4 ou 5 jours au plus.

# CONCLUSIONS

De l'étude qui précède, nous pouvons tirer quelques conclusions :

La tyrothricine agit bien sur les germes Gram positifs, pas du tout sur les germes Gram négatifs et la présence de germes Gram négatifs inhibe l'action de la tyrothricine sur les germes Gram positifs (observation : uretrite, n° 3).

Il semble que la tyrothricine a une action plus puissante que les autres antibiotiques, mais ce n'est pas une règle absolue : il y a des malades qui guérissent plus facilement avec l'un ou avec l'autre (dermo-épidermite, observation n° 1).

Nous avons constaté des phénomènes d'intolérance qui semblent plus marqués qu'avec la pénicilline, et moins fréquents qu'avec les sulfamides (observations : impétigo n° 4, folliculite n° 1, perlèche bilatérale).

Pour éviter ces accidents, il est préférable, comme l'indiquent Ormsby et Montgomery, d'employer la tyrothricine par périodes de cinq jours, espacées de cinq jours.

Notons que nous n'avons expérimenté la tyrothricine qu'à la seule concentration de 40 milligrammes pour 100 centimètres cubes, et qu'il serait intéressant de savoir si elle agit aussi bien à des concentrations plus faibles et si alors elle est mieux tolérée.

En l'état actuel des choses, d'après les travaux américains récents, il semble que l'on puisse résumer les notions que l'on possède sur la valeur des antibiotiques et leurs inconvénients de la façon suivante :

(Il ne s'agit là bien entendu que d'un schéma destiné à mieux faire saisir ce que l'on sait sur les principaux antibiotiques.)

| | SULFAMIDES | PÉNICILLINE | TYROTHRICINE | NITROFURANE |
|---|---|---|---|---|
| Action sur : | | | | |
| Strepto. . . . . | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ |
| Staphylo. . . . . | 0 | ++ | + 0 | +++ |
| Pneumo. . . . . | +++ | +++ | +++ | ++++ |
| Entéro. . . . . | ++ | +++ | +++ | ++++ |
| Gono. . . . . | +++ | ++++ | 0 | 0 |
| Méningo. . . . . | +++ | ++++ | 0 | 0 |
| Coli. . . . . | 0 | 0 | 000 | +++ |
| Puissance d'action. . . | ++ | +++ | +++++ | +++ |
| Intolérance. . . . . | ++++ | +++ | + | + |

(Le nitrofurane est une composition à 1 pour 500 de 5-nitro-2-furaldéhyde-semi carbazone. Il agit très bien sur les bacilles Gram positifs et négatifs envahissant la peau : streptocoque, staphylocoque, colibacille, entérocoque. Il donne moins de phénomènes de sensibilisation que les sulfamides et la pénicilline. Toutefois, il n'est pas recommandé chez les personnes ayant une infection mycosique ou une intolérance chimique) (Downing, Handson, Lamb., J.A. médical association n° 133, p. 199).

Voici enfin quelques notions pratiques qu'il nous semble bon de préciser pour l'utilisation de la tyrothricine :

## NOTIONS PRATIQUES

Si l'on peut conserver longtemps les solutions alcooliques de tyrothricine, il est bon d'utiliser les dilutions aqueuses avant le sixième jour, celles-ci perdant rapidement leur pouvoir antagoniste à partir de ce moment, même à la température ordinaire.

D'autre part, il faut se garder d'utiliser, pour diluer la tyrothricine, une eau quelconque simplement bouillie, ou même un récipient insuffisamment rincé, car on s'exposerait à obtenir un précipité qui ne tarderait pas à se déposer au fond du liquide. Le produit serait alors beaucoup moins actif. Cependant, il ne faut pas considérer comme anormal un liquide simplement louche, opalescent, qui ne dépose pas au repos, c'est l'aspect normal d'une dilution aqueuse de tyrothricine.

Enfin il vaut mieux appliquer une dilution faible de tyrothricine plusieurs fois par jour qu'une forte concentration en une seule fois, surtout en présence de sang ou de sérum.

Nous voyons donc que la tyrothricine est un produit qui a sa place parmi les antibiotiques et qui peut rendre de grands services à qui sait l'utiliser à propos, et nous espérons que ce modeste travail aura contribué à fixer les modalités de son emploi.

# BIBLIOGRAPHIE


ANDERSON (H.). — Tyrothricin in cutaneous infections (*Arch. of Dermat. and Syphil.*, 1946, 53, 1, 20.)

BAKER, ZELMA, HARRISSON (R.-W) and MILLER (B.-F.). — Action of synthetic detergents on metabolism of bacteria (*J. Exper. Med.*, 72, 249-271, feb. 1941.)

BROCH (P.). et JACOB (F.)., R. COURTADE et P. BOCQUET. — (« Un proche parent de la pénicilline, la tyrothricine. »)

CLAPP (Mary-P.). — In vitro effect of tyrothricin and tyrocidine hydro-chloride on polymorphonuclear leukocytes (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 51, 279-281, nov. 1942.)

DIMICK. — Méthode de dosage de la tyrothricine (*J. Of Biological Chem.*, 149, août 1943.)

DOWNS, CORNELIA (M.). — The effect of gramicidin and tyrocidine on various bacteria (*J. Bact.*, 44, 392, sept. 1942.)

DOWNS, CORNELIA. — The effect of bactericidal agents on gram-negative cocci (*J. Bact.*, 45, 137-142, feb. 1943.)

DUBOS (R.-J.). — Bactericidal effect of an extract of a soil bacillus on gram-positive cocci (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 40, 311-312, feb. 1939.)

DUBOS (R.-J.). — Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent, its activity in vitro (*J. Exper. Med.*, 70, 1-10 july 1939.)

DUBOS and CATTANEO, CARLO. — Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. III. Preparation and activity of a protein-free fraction (*J. Exper. Med.*, 70, 249-256, sept. 1939.)

DUBOS and HOTCHKISS. — Origin, nature and properties of gramicidin an tyrocidine (*Tr. and Stud. Coll. Physicians, Philadelphia*, 10, 11-19. apr. 1942.)

DUBOS. — Utilization of selective microbial agents in the study of biological problems (Harvey, Lecture) (*Bull. New-York Acad. Med.*, 17, 405-422, june 1941.)

DUBOS, HOTCHKISS and COBURN (A.-F.). — The effect of Gramicidin and tyrocidine on bacterial metabolism (*J. Biol. Chem.*, 146, 421-426, dec. 1942.)

FRANCKS, DOBES et JONES. — Tyrothricin in the treatment of diseases of the skin (*Arch. Of. Dermat. and Syphil.*, 53, 5 mai 1946, 498.)

GAUZE (G.-F.) and BRAZHNIKOVA (M.-G.). — Gramicidin « S » and its use in the treatment of infected wounds (*War. Med.*, 6, 180-181, sept. 1944.)

GAUSE, BRAZHNIKOVA. — (Lancet, 1944, ü 715).

HEATH (Parker). — Chemotheray in ophtalmology (*J. A. M. A.*, 124, 152-155, jan. 15, 1944.)

HEILMAN and HERREL. — Mode of action of gramicidin (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 47, 480-484, june 1941.)

HEILMAN and HERREL. — Hemolytic effect of gramicidin ((*Proc. Soc. Exper. Bio, and Med*, 46, 182-184, jan. 1941.)

HENLE (Gertrude) ans ZITTLE (C.-A.). — Effect of gramicidin on metabolism of bovine spermatozoa (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 47, 193-198, june 1941.)

HERREL (W.-E.). and HEILMAN (Dorothy-H.). — Experimental and clinical studies on gramicidin (*J. Clin. Investigation*, 20, 583-591, sept. 1941, also *Society Report*, p. 433, july 1941.)

HÖBER et HÖBER. — Influence of detergents on some physiological phenomena, especially on the properties of the stellate cells of the frog liver (*J. Gen. Physiol.*, e 942, 25, 705-715).

HOTCHKISS (R.-D) and DUBOS. — Fractionation of the bactericidal agent from .cultures of a soil bacillus (*J. Biol. Chem.*, 132, 791-792, feb. 1940.)

HOTCHKISS and DUBOS. — Bactericidal fraction from an aerobic sporulating bacillus (*J. Biol. Chem.*, 136, 803-804, dec. 1940.)

JACOB (F.). — Etude expérimentale et clinique sur la tyrothricine (*Thèse*, Paris 1947.)

JOHNSON. — Studies on gramicidin and related substances; bactericidal effect of tyrothricin on oral bacteria (*J. Amer. Dent. Ass.*, 30, 190, 9, 1er dec. 1943.)

KVALE (W.-F.) BARKER (N.-W.) and HERREL. — The use of tyrothricin in the treatment of ulcers of the extremities due to peripheral vascular diseases (*M. Clin. North America*, july 1944, pp. 849-859.)

LINDSAY (J.-R.) and JUDD (D.-K.). — Observations on the local use of sulfonamide and tyrothricin in the upper respiratory tract (*Tr. Am. Acad. Ophth.*, 47, 431-439, july-aug. 1943.)

Mc KEE, SULZBERGER, HERMANN et HARRIS. — The treatment of pyoderms with an unterface active solution of tyrothricin (*J. of Investig. Dermat*, 7-4-1946, 175.)

MANN (F.-C.) HEILMAN and HERREL. — Effect of serum on hemolysis by gramicidin and tyrocidine (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 52, 31-33, jan. 1943.)

ORMSBY and MONTGOMERY. — Diseases of the skin (*Lea and Febiger*), Philadelphie 1948 (Seventh édition).

PIERRE-BOURGEOIS et V. DUPONT. — La tyrothricine dans le traitement des laryngites tuberculeuses (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 7 mai 1948, p. 485.)

Professeur CALVET, Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse, même publication.

RAMMELKAMP (C.-H.). — Observations on resistance of staphylococcus aureus to action of tyrothricin (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med*, 49, 346-350, mar. 1942.)

RAMMELKAMP and WEINSTEIN (L.). — Toxic effects of tyrothricin, gramicidin and tyrocidine (*J. Infect. Dis.*, 71, 166-173, sept-oct. 1942.)

RAMMELKAMP. — Use of tyrothricin in the treatment of infections, clinical studies (*War Med.*, 2, 830-846, sept. 1942.)

RAMMELKAMP and KEEFER (C.-S.). — Observations on the use of « gramicidin » (DUBOS) in the treatment of streptococcal and staphylococcal infections (*J. Clin. Investigation*, 20, 433-434, july 1941.)

RAMMELKAMP. — Tyrothricin therapy of experimental hemolytic streptococcal empyema (*J. Infect. Dis.*, 71, 40-46, july-aug. 1942.)

RANKIN (L.-M.). — The use of tyrothricin in the treatment of ulcers of the skin (*Am. J. Surg. n. s.*, 65, 391-392, sept. 1944.)

ROBINSON (H.-J.) and GRAESSELE (O.-E.). — In vitro and in vivo studies of gramicidin, tyrothricin and tyrocidine (*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 76, 316-325, déc. 1942).

ROBINSON and MOLITOR (Hans). — Some toxicological and pharmacological properties of gramicidin, tyrocidine and tyrothricine (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 74, 75-82, jan. 1942.)

RODANICHE (E.-C.) and PALMER (W.-L.). — The action of tyrothricin on fecal streptococci in vitro and in vivo (*J. Infect. Dis.*, 72, 154-156, mar.-apr. 1943.)

SCHOENBACH (E.-B.) Enders (J.-F.) and MUELLER (J.-H.). — The apparent effect of tyrothricin on streptococcus hemolyticus in the rhino-pharynx of carriers (*Science n. s.*, 94, 217-218, aug. 29, 1941.)

SERGIEV. — (Lancet 1944, ü 717.)

STOKES et WOODWARDS. — Isolement du sol des germes sporulants et produisant des substances bactéricides (*J. Batériol.*, 1942, 43-253.)

STREICHER (C.-J.). — Treatment of acute conjunctivitis with tyrothricin (*Ohio State M.J.*, 43, 951, oct. 1944.)

VALKO et DUBOIS. — The antibacterial action of surface active catioins (*J. Bact.*, 1944, 47, 15-25.)

WEINSTEIN (Louis) and RAMMELKAMP (C.-H.). — A study of the effect of gramicidin administered by the oral route (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 48, 147-149, oct. 1941.)

VU : *Le Président de la Thèse*,
NANTA.

VU : *Le Doyen*,
CALVET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 28 juin 1948,

*Le Recteur*,
*Président du Conseil de l'Université*,
DOTTIN.